

## ANTIARRHYTHMIC AGENT

**Publication number:** JP4029928

**Publication date:** 1992-01-31

**Inventor:** HIRANO JIRO; TANAKA YUKIHISA; HASHIZUME RON;  
FUNADA TADASHI; HAMAZAKI TOMOHITO

**Applicant:** NIPPON OILS & FATS CO LTD

**Classification:**

- international: **A61K31/16; A61K31/20; A61K31/23; A61P9/06;  
A61P9/10; A61K31/16; A61K31/185; A61K31/21;  
A61P9/00; (IPC1-7): A61K31/16; A61K31/20;  
A61K31/23**

- European:

**Application number:** JP19900136952 19900525

**Priority number(s):** JP19900136952 19900525

[Report a data error here](#)

### Abstract of **JP4029928**

**PURPOSE:**To provide the subject rapidly active antiarrhythmic agent containing (all-z)-4,7,10,13,16,19-docosahexanoic acid contained in aquatic animals, its salts, its esters or its amides as the active components, having a long acting time and low side effects. **CONSTITUTION:**An antiarrhythmic agent containing one or more selected from (all-z)-4,7,10,13,16,19-docosahexanoic acid obtained from aquatic animals by isolation using the molecular distillation method, the countercurrent distribution method, the chromatography method, etc., its pharmacologically permissible salts, esters amides, etc., as the active components. The above-mentioned drug shows a rapid action for arrhythmia often occurring in ischemic heart diseases such as myocardial infarction without a side effect and its acting time is long. The antiarrhythmic drug can prevent ventricular fibrillation often occurring in myocardial infarction and cardioplegia due to arrhythmia.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平4-29928

⑬ Int. Cl.<sup>8</sup>

A 61 K 31/20  
31/16  
31/23

識別記号

ABQ

庁内整理番号

8413-4C  
8413-4C  
8413-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)1月31日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 抗不整脈薬

⑯ 特 願 平2-136952

⑰ 出 願 平2(1990)5月25日

⑱ 発 明 者 平 野 二 郎 茨城県つくば市小白路616-62  
⑱ 発 明 者 田 中 幸 久 茨城県つくば市梅園2丁目24番5号  
⑱ 発 明 者 橋 爪 論 千葉県柏市北柏1丁目7番20号 スイートパレス北柏201  
⑱ 発 明 者 船 田 正 茨城県北相馬郡利根町布川18-102  
⑱ 発 明 者 浜 崎 智 仁 富山県富山市五福末広2556-4-2-101  
⑲ 出 願 人 日本油脂株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号  
⑳ 代 理 人 弁理士 舟橋 榮子

明 細 書

1. 発明の名称

抗不整脈薬

2. 特許請求の範囲

(all-z)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸並びに該酸の薬理的に許容される塩、エステル、及びアミドの群から選ばれた少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする抗不整脈薬。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、(all-z)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸を有効成分として含有する抗不整脈薬に関するものである。

(従来の技術)

現在使用されている速効性の抗不整脈薬としてはキニジン、プロカインアミド、リドカインなどの合成医薬品がその代表例として挙げられる。また心筋梗塞を起こしてから24時間以内に死亡する例の大部分は不整脈であるとされ、中でも心室細

動は最も危険な不整脈であり直接心臓死に移行する。心筋梗塞の2次予防の研究として魚油食が有効であることは、すでに報告されている。(R. A. Riemersa et al. J. Internal Med., 225, 111 (1989))

(発明が解決しようとする課題)

速効性の抗不整脈薬は効果が顕著である反面、副作用も多く、例えば上記のキニジンは重篤な低血圧をまねくなどの副作用が知られており、リドカインでは肝臓での代謝が速く作用時間が短いなどの問題点を持っている。また、魚油食による有益な作用が(all-z)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸の持つ生理作用であることを直接証明する研究報告例は殆どなく、本発明が提供する(all-z)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸の抗不整脈効果に関する報告例もない。魚油の食餌摂取は不整脈に対する予防効果を示すが、この効果が発現されるのは数週間から数ヶ月といった長期間にわたる投与の結果であり、たった今心筋梗塞を起こした患者、あるいは心筋

梗塞をすぐにも起こし得る患者に魚油を経口投与してもその効果は期待できない。

本発明の目的は上記のような事情のもとに心筋梗塞等の虚血性心疾患などの際によく起こる不整脈に対して速効性があり、作用時間が長く、しかも副作用の少ない抗不整脈薬を提供するにある。

(課題を解決するための手段)

本発明は、 $(a11-x)-4$ 、 $7$ 、 $10$ 、 $13$ 、 $16$ 、 $19$ -ドコサヘキサエン酸並びに該酸の薬理的に許容される塩、エステル、及びアミドの群から選ばれた少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする抗不整脈薬である。

本発明において、有効成分の1つとして用いる $(a11-x)-4$ 、 $7$ 、 $10$ 、 $13$ 、 $16$ 、 $19$ -ドコサヘキサエン酸は代表的には水産動物油中にかなり含有されるものであり、これら水産動物より通常の方法、たとえば分子蒸留法、向流分配法、クロマトグラフ法等により単離可能であり、標準体として一部市販されている。しかし実用的には、これらの水産動物からの上記高度不飽和酸は、特に単離

生成された純品である必要はなく、他の高度不飽和酸等を若干含有する組成品であってもよい。また上記化合物は適当な出発原料を用いて有機合成されたものであってもよい。

本発明においては、また上記化合物の薬理的に許容される塩、エステル及びアミドとしては、代表的なものとしてナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などのアルカリ金属、アルカリ土類金属、その他の金属塩、アンモニウム塩、モルホリン、ピペラジン、トリメチルアミン、ジエチルアミン等のアミン塩、及びメチルエステル、エチルエステル等の低級アルコールエステル、グリセロールのモノエステル、グリセロールのジエステル、グリセロールのトリエステル、ジメチルアミド、ジエチルアミド等を例示できる。

本発明の抗不整脈薬は有効成分を化合物単独でも投与し得るが、通常、製剤の担体と共に製剤組成物の形態で投与される。製剤組成物の投与単位形態としては、各種の形態を目的に応じて選択でき、その代表的なものとして、錠剤、丸剤、散剤、

3

液剤、懸濁液、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤)等を例示できるが、速効性のある抗不整脈薬としては注射剤が好ましい。注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌されかつ血液と等張であることが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に形成するのに際しては、希釈液としては例えば水、エチルアルコール、大豆レシチン、卵黄レシチン、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等を使用できる。なおこの場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを、製剤中に含有せしめてもよい。

製剤組成成分中に含有させるべき有効成分化合物の量は特に限定されず、広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成成分中2重量%以上とされ、乳剤を例にとれば、遊離脂肪酸換算重量基準で、 $100\text{ mg}$ あたりほぼ2~20gの有効成分化合物が含

4

有される。

製剤の投与量は、投与方法、患者の症状等に応じて適宜選択され、一般的には有効成分化合物を遊離脂肪酸換算重量で $25\sim 1000\text{ mg}/\text{体重 kg}/\text{day}$ 程度であり、好ましくは $50\sim 500\text{ mg}/\text{体重 kg}/\text{day}$ 程度とされ、これは通常1日に1~2回にわけてあるいは持続投与される。

(発明の効果)

本発明の $(a11-x)-4$ 、 $7$ 、 $10$ 、 $13$ 、 $16$ 、 $19$ -ドコサヘキサエン酸を有効成分として含む抗不整脈剤によれば、心筋梗塞でよく出現する心室細動を抑え、不整脈による心臓死を防ぐことができる。(実施例)

以下、実施例につき本発明を具体的に説明する。  
予備実験1

予備実験とは $(a11-x)-4$ 、 $7$ 、 $10$ 、 $13$ 、 $16$ 、 $19$ -ドコサヘキサエン酸エチル(以下、DHAエチルエステルと略記する)の薬効を試験するために行った予備実験であり、詳細は以下のとおりである。

即ち、ウイスターラット11匹を1年間にわたり市販のスタンダード脱脂粉末飼料に長鎖多価不飽和脂肪酸が殆ど含まれていない豚脂を10重量%加えた食餌で飼育し、以下の実施例、比較例に記載した不整脈誘発実験に供した。

#### 実施例1

##### ① DHAエチルエステル注射液の調製

90重量%のDHAエチルエステルを乳濁性注射液の製法に従って、下記の手法で調製した。乳濁性注射液中の90重量%DHAエチルエステルの含量は10% (W/V) であり、乳化剤として卵黄レシチン 1.2% (W/V) を、また、乳濁性注射液の浸透圧をグリセリンで生体と等張となるように調製した。

##### (処方)

90重量% DHAエチルエステル	50.0 g
卵黄レシチン	6.0 g
グリセリン	12.5 g
注射用蒸留水	残量
全量	500 ml

7

50重量%のDHAトリグリセリドを実施例1と同様の方法に従って、下記の処方で乳濁性注射液として調製した。

##### (処方)

50重量% DHAトリグリセリド	50.0 g
卵黄レシチン	6.0 g
グリセリン	12.5 g
注射用蒸留水	残量
全量	500 ml

#### ② 不整脈の誘発

予備実験で飼育したラットに、①で調製した50重量% DHAトリグリセリド乳濁性注射液 0.2 ml (DHAを遊離脂肪酸換算で0.1g含む) を静注し、4時間後に、実施例1と同様の方法で不整脈の誘発実験を行った。以上の実験の結果、表に示す如く、DHAトリグリセリド乳濁性注射液を静注したラットは、不整脈による心室細動を全く起こさず死亡例がなかった。また、重篤な血圧低下等の副作用を起こしたラットはなかった。

#### 実施例3

#### ② 不整脈の誘発

予備実験で飼育したラットに、①で調製したDHAエチルエステル乳濁性注射液 3 ml (DHAエチルエステル0.3gを含む) を静注し、3時間後にラットを麻酔下、人工呼吸器管理下に開腹し、心臓を露出する。冠動脈前下行枝の下に絹糸を通し、心臓を心腔内に戻す。15分間の回復期間後、左前下行枝を15分間閉塞し、次に10分間再灌流する。この時、閉塞時と再灌流時の不整脈を心電図でモニターする。以上の方法で不整脈の頻度、持続時間、死亡率を測定した。

以上の実験の結果、表に示す如く、DHAエチルエステル乳濁性注射液を静注したラットは、不整脈による心室細動を全く起こさず、死亡例がなかった。また、重篤な血圧低下等の副作用を起こしたラットはなかった。

#### 実施例2

① (a11-x)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸トリグリセリド (以下、DHAトリグリセリドと略記する) 乳濁性注射液の調製

① (a11-x)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸アミド (以下、DHAアミドと略記する) 乳濁性注射液の調製

90重量%のDHAアミドを実施例1と同様の方法に従って、下記の処方で乳濁性注射液として調製した。

##### (処方)

90重量% DHAアミド	30.0 g
卵黄レシチン	6.0 g
グリセリン	12.5 g
注射用蒸留水	残量
全量	500 ml

#### ② 不整脈の誘発

予備実験で飼育したラットに、①で調製した90重量% DHAアミド乳濁性注射液 3.0 ml (DHAアミド0.16gを含む) を静注し、4時間後に、実施例1と同様の方法で不整脈の誘発実験を行った。以上の実験の結果、表に示す如く、DHAアミド乳濁性注射液を静注したラットは、不整脈による心室細動を全く起こさず死亡例がなかった。また、

8

9

10

重徳な血圧低下等の副作用を起こしたラットはなかった。

#### 比較例 1

予備実験で飼育したラットを無処理のまま、実施例 1 と同様の方法で不整脈誘発実験を行った。以上の実験の結果、表に示す如く、無処理の第二群ラットでは 7 匹中 5 例で心室細動が起き、5 匹とも死亡した。

表

群	心室細動		死亡率
	頻度	持続時間(N $\pm$ SM)秒	
実施例 1	0/5 *	0 $\pm$ 0 *	0/5
実施例 2	0/5 *	0 $\pm$ 0 *	0/5
実施例 3	0/5 *	0 $\pm$ 0 *	0/5
比較例 1	5/7 *	31.7 $\pm$ 14.2	5/7

\*  $p < 0.025$

特許出願人 日 本 油 脂 株 式 会 社

代 理 人 弁 理 士 舟 橋 榮 子

